A Sysmex Group Company

CytoCell

Brugsanvisning

REF: CE-LPH 011-S / CE-LPH 011

AMT Deletion Probe

CE IVD
2797

KUN TIL ERHVERVSMÆSSIG BRUG

ogt.com/IFU

Yderligere information og andre sprog findes på ogt.com/IFU

Tilsigtet formål
CytoCell® ATM Deletion Probe er en kvalitativ, ikke-automatiseret FISH-test (fluorescens *in situ* hybridisering), der anvendes til at detektere kromosomale deletioner i 11q22.3-regionen på kromosom 11 ved brug af hæmatologisk-deriverede cellesuspensioner, der er fikseret i Carnoys opløsning (3:1 methanol/eddikesyre), fra patienter med bekræftet eller mistænkt kronisk lymfatisk leukæmi (CLL).

Indikation for brug
Denne enhed er designet som et supplement til andre kliniske og histopatologiske tests i anerkendte diagnostiske og kliniske plejeforløb, hvor viden om status af *ATM*-deletion er vigtig for den kliniske håndtering.

Begrænsninger
Denne enhed er designet til at detektere genomiske tab, der er større end den region, der dækkes af den røde klon i dette probesæt, som inkluderer *ATM*-regionen. Genomiske tab uden for denne region eller delvise genomiske tab i denne region kan muligvis ikke detekteres med denne enhed.
Denne enhed er ikke beregnet til: brug som det eneste diagnostiske værktøj, brug som supplerende diagnostisk værktøj, prænatal test, populationsbaseret screening, test i nærheden af patienter eller selvtestning.
Dette produkt er ikke valideret til prøvetyper, sygdomstyper eller formål ud over dem, der er angivet i den tilsigtede brug.
Den er beregnet til brug som supplement til andre diagnostiske laboratorietests, og en behandling bør ikke indledes udelukkende på grundlag af FISH-resultatet.
Rapportering og fortolkning af FISH-resultater skal udføres af tilstrækkeligt kvalificeret personale, være i overensstemmelse med professionel standardpraksis og bør tage hensyn til andre relevante testresultater, kliniske og diagnostiske informationer.
Denne enhed er udelukkende beregnet til brug af faguddannet laboratoriepersonale.
Hvis protokollen ikke overholdes, kan det have indflydelse på funktionsevnen og føre til falsk positive/negative resultater.

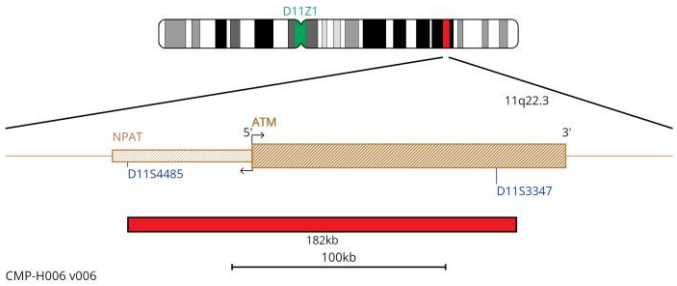
Testens principper
Fluorescens *in situ*-hybridisering (FISH) er en teknik, der gør det muligt at detektere DNA-sekvenser på metafasekromosomer eller interfasekerner i fikserede cytogenetiske prøver. Teknikken gør brug af DNA-prøver, som hybridiserer hele kromosomer eller enkelte unikke sekvenser, og er et stærkt supplement til cytogenetisk analyse med G-banding-teknik. Denne teknik kan nu anvendes som et essentielt investigativt værktøj i forbindelse med prænatal analyse, hæmatologiske analyser og kromosomanalyser af solide tumorer. Mål-DNA'et er, efter fiksering og denatuering, klar til hybridisering til en lignende denatureret, fluorescens-mærket DNA-probe med en komplementærsekvens. Efter hybridisering fjernes den ubundne og ikke-specifikt bundne DNA-probe, og DNA'et kontrastfarves med henblik på visualisering. Et fluorescensmikroskop gør det derefter muligt at visualisere den hybridiserede probe på mål-materialet.

Probe-information
Proteinkinasegenet, *ATM* (*ATM serine/threonine kinase*) ved 11q22.3, er hyppigt deleteret i tilfælde med B-celle kronisk lymfatisk leukæmi (CLL). *ATM* er et vigtigt kontrolpunktgen, der er involveret i håndtering af celleskade. Dets funktion er at vurdere niveauet af DNA-skade i cellen og at forsøge at reparere ved fosforylering af nøglesubstrater, der er involveret i DNA-skadens responssignalvej[1].

B-celle CLL er den mest almindelige form for leukæmi hos voksne; forløbet kan variere fra meget langsomt til hurtigt fremskridende. Grundet den lave mitotiske aktivitet af leukæmiceller *in vitro* detekteres klonale kromosomale anomalier i 40-50 %[2] af tilfældene med konventionel cytogenetik, der anvender B-celle-mitogener, hvorimod FISH-analyser identificerer kromosomale aberrationer i cirka 80 %[2] af tilfældene med B-celle CLL. En screening for deletioner af *ATM* og/eller *TP53* er væsentlig for at give informeret terapivalg til patienter med B-celle CLL, da deletioner af *TP53* og *ATM* giver en dårligere prognose ved denne sygdom[4], og derfor har brugen af FISH vist sig at være et effektivt værktøj til både diagnosticering og håndtering af patienter med B-celle CLL[2,3,4].

Analyse af *ATM/TP53*-interaktion i B-CLL har vist, at *TP53* og *ATM* spiller en vigtig rolle i proliferation af lymfoid cancer[1]. Der er blevet påvist, at *ATM* forstærker fosforyleringen af *TP53*, hvis skaden er så stor, at celledestruktion ved apoptose er nødvendig (hvilket medieres af *TP53*). Deletion af *ATM* fjerner denne kontrolaktivitet og dermed aktivering af *TP53*. Således er der ikke noget forsøg på at reparere eller apoptose af skadede celler, til trods for at *TP53* er til stede. Når *ATM* ikke er til stede, kan skadede celler fortsætte proliferation[5].

Probe-specifikation
ATM, 11q22.3, rød
D11Z1, 11p11.11-q11, grøn



ATM-proben er 182 kb, der er mærket med rødt og dækker den telomeriske ende af *NPAT*-genet og den centromeriske ende af *ATM*-genet til lige efter D11S3347-markøren. Probe-blandingen indeholder ligeledes en kontrolprobe til centromer 11 (D11Z1), som er mærket med grønt.

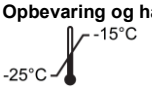
Medleveret materiale
Probe: 50 µl pr. hætteglas (5 tests) eller 100 µl pr. hætteglas (10 tests)
Proberne leveres i en færdigblandet hybridiserings-opløsning (<65 % formamid, <20 mg dextransulfat og < 10 % 20x saline-natriumcitrat (SSC)) og er klar til brug.

Kontrastfarvning: 150 µl pr. hætteglas (15 tests)
Kontrastfarvningen er DAPI-antifade-opløsning ES (0,125 µg/ml DAPI (4,6-diamidino-2-phenylindole) i glycerol-baseret monteringmedie).

Advarsler og forsigtighedsregler
1. Til brug til *in vitro*-diagnostik. Må kun anvendes af faguddannet laboratoriepersonale.
2. Probe-blandinger indeholder formamid, som er teratogent: undgå hudkontakt og at indånde dampe. Håndter med omtanke, bær handsker og laboratoriekittel.
3. Håndter DAPI med omtanke, bær handsker og laboratoriekittel.
4. Må ikke anvendes, hvis hætteglasset/-glassene er beskadiget, eller deres indhold er kompromitteret på nogen måde.
5. Følg lokale bortskaffelsesregler for din lokalitet samt anbefalingerne i sikkerhedsdatabladet for at bestemme sikker bortskaffelse af dette produkt. Dette gælder også for indholdet af beskadigede testkits.
6. Bortskaf alle brugte reagenser og alle andre kontaminerede engangsmaterialer ved at følge procedurerne for infektiøst eller potentielt infektiøst affald. Det er det enkelte laboratoriums ansvar at håndtere fast og flydende affald i henhold til dets art og grad af farlighed og behandle og bortskaffe det (eller få det behandlet og bortskaffet) i overensstemmelse med gældende regler.
7. Brugerne skal kunne skelne mellem farverne rød, blå og grøn.
8. Hvis den beskrevne protokol og de beskrevne reagenser ikke overholdes, kan det have indflydelse på funktionsevnen og føre til falsk positive/negative resultater.
9. Proben må ikke fortyndes eller blandes med andre prober.
10. Hvis der ikke anvendes 10 µl af proben under præ-denatureringen, som beskrevet i protokollen, kan det have indflydelse på funktionsevnen og føre til falsk positive/negative resultater.
11. Alle produkter bør valideres før brug.
12. Der bør udføres interne kontroller ved brug af upåvirkede cellepopulationer i testprøver.

Temperaturdefinitioner
- -20 °C/frossen/i fryseren: -25 °C til -15 °C
- 37 °C: +37 °C ± 1 °C
- 72°C: +72°C ± 1 °C
- 75°C: +75°C ± 1 °C
- Rumtemperatur (RT): +15°C til +25°C

Opbevaring og håndtering



Kittet skal opbevares mellem -25 °C og -15 °C i en fryser indtil den udløbsdag, der er anført på kittets etiket. Proben og hætteglas med kontrastfarve skal opbevares mørkt.



FISH-proben, DAPI Antifade ES-kontrastfarvning og Hybridisation Solution forbliver stabil under fryse-optøningscyklusser i forbindelse med normal brug (hvor en cyklus omfatter hætteglassets udtagning fra og genindsætning i fryseren) – 5 cyklusser for 50 µl (5 tests) hætteglas med FISH-probe, 10 cyklusser for 100 µl (10 tests) hætteglas med FISH-probe og 15 cyklusser for 150 µl (15 tests) hætteglas med kontrastvæske. Udsættelse for lys bør minimeres og undgås, hvor det er muligt. Opbevar komponenter i den medfølgende lysbestandige beholder. Komponenter, som anvendes og opbevares under andre forhold end dem, der er angivet på mærkningen, fungerer muligvis ikke som forventet og kan påvirke analyseresultaterne negativt. Man skal bestræbe sig på at begrænse lyspåvirkning og temperaturforandringer.

Nødvendigt udstyr og materialer, som ikke medleveres

Der skal anvendes kalibreret udstyr:

1. Varmeplade (med en fast plade og nøjagtig temperaturkontrol op til 80 °C)
2. Kalibrerede mikropipetter med variabel volumen og spidser fra 1 µl til 200 µl
3. Vandbad med nøjagtig temperaturkontrol ved 37 °C og 72 °C
4. Mikrocentrifugerør (0,5 ml)
5. Fluorescensmikroskop (jf. anbefalingerne i kapitlet om fluorescensmikoskopi)
6. Fasekontrast-mikroskop
7. Rene plastik, keramiske eller varmeresistente Coplin-glas
8. Tænger
9. Kalibreret pH-Meter (eller pH-indikatorstrips, der kan måle pH 6,5-8,0)
10. Befugtningsbeholder
11. Immersionsolie til fluorescensmikroskoplinser
12. Bordcentrifuge
13. Mikroskop-objektglas
14. Dækglas på 24x24 mm
15. Timer
16. Inkubator på 37 °C
17. Gummiopløsning (til forsegling af objektglas)
18. Vortex-blander
19. Måleglas
20. Magnetomrører
21. Kalibreret termometer

Optionalt udstyr, der ikke medleveres

1. Cytogenetisk tørrekammer

Nødvendige reagenser, der ikke medleveres

1. 20x saltvand-natriumcitrat-(SSC)-opløsning
2. 100 % ethanol
3. Tween-20
4. 1M natriumhydroxid (NaOH)
5. 1M saltsyre (HCl)
6. Renset vand

Anbefalinger til fluorescensmikroskopi

Der bør anvendes en 100-Watt kviksølv-lampe eller tilsvarende og olie-immersions-apochromat-objektiver, plan, 60/63 eller 100x for at opnå optimal visualisering. De fluorforer, der benyttes i denne probe, vil excitere og udsende lys ved følgende bølgelængder:

Fluorforer	Excitation$_{maks.}$ [nm]	Emission$_{maks.}$ [nm]
Grøn	495	521
Rød	596	615

Sørg for, at mikroskopet har passende excitations- og emissionsfiltre, som dækker de ovenfor nævnte bølgelængder. Benyt et tredobbelt båndpasfilter DAPI/grøn, spektrum/rød eller et dobbelt båndpasfilter grønt spektrum/rødt spektrum for at opnå optimal simultan visualisering af grønne og røde fluorforer.

Efterprøv før brug, at fluorescensmikroskopet virker korrekt. Benyt immersionsolie, der er beregnet til fluorescensmikroskopi og formuleret til lav automatisk fluorescens. Undgå at blande DAPI-antifade med mikroskopi-immersionsolie, da det vil sløre signalerne. Følg producentens anbefaling angående lampens levetid og filtrenes alder.

Prøveklargøring

Kittet er designet til brug på hæmatologisk-deriverede cellesuspensioner, der er fikseret i Carnoys opløsning (3:1 methanol/eddikesyre), som er klargjort i henhold til laboratoriets eller institutionens vejledninger. Præparér lufttørrede prøver på objektglas i henhold til cytogenetiske standardprocedurer. The AGT *Cytogenetics Laboratory Manual* indeholder anbefalinger angående prøveindsamling, dyrkning, høst og præparering af objektglas[6].

Klargøring af opløsning

Ethanolopløsninger

Fortynd 100 % ethanol med renset vand ved at anvende følgende blandingsforhold, og bland omhyggeligt:

- 70 % ethanol – 7 dele 100 % ethanol til 3 dele renset vand
- 85 % ethanol – 8,5 dele 100 % ethanol til 1,5 dele renset vand

Opløsningerne kan opbevares i op til 6 måneder ved rumtemperatur i en lufttæt beholder.

2xSSC-opløsning

Fortynd 1 del 20xSSC-opløsning med 9 dele renset vand, og bland omhyggeligt. Efterprøv pH-værdien, og juster til pH 7,0 ved at bruge NaOH eller HCl efter behov. Opløsningen kan opbevares i op til 4 uger ved rumtemperatur i en lufttæt beholder.

0.4xSSC-opløsning

Fortynd 1 del 20xSSC-opløsning med 49 dele renset vand, og bland omhyggeligt. Efterprøv pH-værdien, og juster til pH 7,0 ved at bruge NaOH eller HCl efter behov. Opløsningen kan opbevares i op til 4 uger ved rumtemperatur i en lufttæt beholder.

2xSSC; 0,05 % Tween-20-opløsning

Fortynd 1 del 20xSSC-opløsning med 9 dele renset vand. Tilsæt 5 µl Tween-20 pr. 10 ml, og bland omhyggeligt. Efterprøv pH-værdien, og justér til pH 7,0 ved at bruge NaOH eller HCl efter behov. Opløsningen kan opbevares i op til 4 uger ved rumtemperatur i en lufttæt beholder.

FISH-Protokol

(Bemærk: Probens og kontrastfarvningens eksponering for laboratorielys skal hele tiden begrænses så meget som muligt).

Forberedelse af objektglas

1. Dryp celleprøven på et objektglas. Lad det tørre. (**Valgfrit, hvis der anvendes et cytogenetisk tørrekabinet**: Tørrekammeret bør anvendes ved cirka 25 °C og 50 % luftfugtighed for at få optimale celleprøver. Hvis der ikke er et cytogenetisk tørrekabinet til rådighed, kan der alternativt anvendes et stinkskab.
2. Nedsænk objektglasset i 2xSSC i 2 minutter ved rumtemperatur (RT) uden omrystning.
3. Dehydrer i ethanol i stigende koncentrationer (70 %, 85 % og 100 %), hver i 2 minutter ved RT.
4. Lad det tørre.

Præ-denaturering

5. Tag proben ud af fryseren, og lad den opnå RT. Centrifugér kort rørene inden brug.
6. Sørg for, at probeopløsningen er ensartet blandet med en pipette.
7. Udtag 10 µl af proben pr. test, og transferer til et mikrocentrifugerør. Sæt hurtigt det resterende probemateriale tilbage i fryseren.
8. Sæt proben og prøveobjektglasset til opvarmning på en varmeplade ved 37 °C (+/- 1 °C) i 5 minutter.
9. Dryp 10 µl af probeblandingen på celleprøven, og dæk forsigtigt med et dækglas. Forsegl med gummiopløsning, og lad det tørre fuldstændigt.

Denaturering

10. Denaturer prøve og probe samtidigt ved at varme objektglasset på en varmeplade ved 75 °C (+/-1 °C) i 2 minutter.

Hybridisering

11. Anbring objektglasset i en fugtig, lystæt beholder ved 37 °C (+/-1 °C) natten over.

Vask efter hybridisering

12. Tag DAPI ud af fryseren, og lad det opnå RT.
13. Fjern omhyggeligt dækglasset og alle spor af gummiopløsningen.
14. Nedsænk objektglasset i 0,4xSSC (pH 7,0) ved 72 °C (+/- 1 °C) i 2 minutter uden omrystning.
15. Lad objektglasset tørre, og nedsænk det i 2xSSC, 0,05 % Tween-20 ved RT (pH 7,0) i 30 sekunder uden omrystning.
16. Lad objektglasset tørre, og tilsæt 10 µl DAPI-antifade på hver prøve.
17. Dæk med et dækglas, fjern alle eventuelle bobler, og lad farven udvikle sig i mørke i 10 minutter.
18. Undersøg med et fluorescensmikroskop (jf. anbefalingerne i kapitlet om fluorescensmikoskopi).

Anbefalinger til proceduren

1. Det kan nedsætte signalfluorescensen, hvis objektglassene får for meget varme eller er gamle.
2. Hybridiseringsbetingelserne kan påvirkes negativt, hvis der bruges andre reagenser end dem, der anbefales eller leveres af Cytocell Ltd.
3. Der skal anvendes et kalibreret termometer til at måle temperaturerne i opløsninger, vandbade og inkubatorer, da disse temperaturer er vigtige for at opnå bedst mulige resultater.
4. Stringens ved vaskekoncentrationerne, pH og temperaturerne er vigtigt, da for lav stringens kan føre til ikke-specifik binding af proben, og for høj stringens kan føre til tab af signaler.
5. Ikke-komplet denaturering kan føre til tab af signaler, og for høj denaturering kan også føre til ikke-specifik binding.
6. Overhybridisering kan føre til yderligere eller uventede signaler.
7. Brugere bør optimere protokollen til egne prøver, før testen bruges til diagnostiske formål.
8. Suboptimale betingelser kan føre til ikke-specifik binding, som kan mistolkes som et probesignal.

Fortolkning af resultater

Vurdering af objektglaskvaliteten

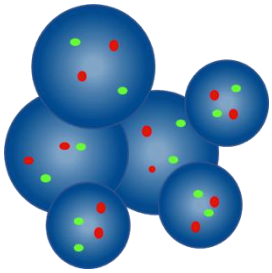
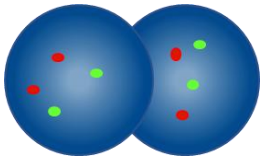
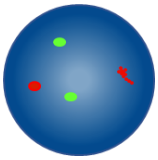
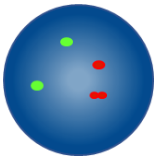
Objektglasset bør ikke analyseres, hvis:

- Signalerne er for svage til, at de enkelte filtre kan analyseres – for at fortsætte med en analyse skal signalerne være lyse, klare og nemme at vurdere
- Der er et højt antal af klumpende/overlappende celler, som slører analysen
- >50 % af cellerne ikke er hybridiseret

- der er for mange fluorescenspartikler mellem cellerne og/eller en fluorescerende dis, der forstyrrer signalerne – optimale objektglas har en enten mørk eller sort og ren baggrund
- cellekernernes omrids ikke kan skelnes og ikke er intakt

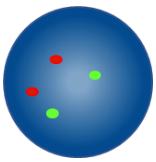
Analysevejledninger

- Der skal altid være to brugere til at analysere og fortolke hver prøve. Enhver diskrepans skal afklares ved en vurdering fra en tredje bruger
- Hver bruger skal have passende faglige kvalifikationer i overensstemmelse med anerkendte nationale standarder
- Hver bruger bør uafhængigt bedømme 100 kerner for hver prøve. Den ene bruger starter analysen fra venstre side af objektglasset, og den anden bruger starter fra højre side
- Brugerne skal dokumentere deres resultater skriftligt hver for sig
- Der skal kun analyseres intakte kerner, ingen overlappende eller klumpende kerner, der er dækket af cytoplastisk debris eller har en høj grad af autofluorescens
- Undgå områder med overskud af cytoplasmatisk debris eller ikke-specifik hybridisering
- Signalintensiteten kan variere, selv for den enkelte kerne. I sådanne tilfælde anvendes enkeltfiltre og/eller justering af det fokale plan
- Ved suboptimale betingelser kan signalerne virke diffuse. Hvis to signaler med samme farve berører hinanden, eller afstanden mellem dem ikke er større end bredden på to signaler, eller hvis der er en svag streng, der forbinder de to signaler, tælles de som ét signal
- Når der analyseres tofarvede "break-apart"-prober, og der er et hul mellem de røde og grønne signaler, som ikke er større end 2 signalers bredde, tælles det som et ikke-rearrangeret/fusioneret signal
- Når der analyseres trefarvede "break-apart"-prober, og der er et hul mellem nogen af de 3 signaler (røde, grønne og blå signaler), som ikke er større end 2 signalers bredde, tælles det som et ikke-rearrangeret/fusioneret signal
- Hvis man er i tvivl, om en celle kan analyseres eller ej, så analyseres den ikke.

Analysevejledninger	
	Tæl ikke - cellekernerne er for tæt på hinanden til, at der kan bestemmes grænser
	Tæl ikke cellekerner, der overlapper hinanden – det er ikke alle områder af de to cellekerner, der er synlige
	Tæl som to røde signaler og to grønne signaler – et af de to røde signaler er diffust
	Tæl som to røde signaler og to grønne signaler - hullet i et rødt signal er mindre end to signalers bredde

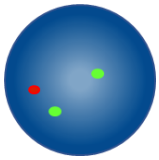
Forventede resultater

Forventet normalt signalmønster



I en normal celle forventes der to røde og to grønne signaler (2R2G).

Forventet abnormt signalmønster



I en celle med en ATM-deletion forventes der et rødt signal og to grønne signaler (1R2G).

Andre signalmønstre er mulige i aneuploide/ubalancerede prøver.

Kendte relevante interferencer/interfererende stoffer

Ingen kendte relevante interferencer/interfererende stoffer.

Kendt krydsreaktion

Den grønne D11Z1-probe kan vise krydshybridiseringssignaler til 1c, Xc og 17c.

Indberetning af alvorlige hændelser

For patienter/brugere/tredjeparter i EU og lande med identisk reguleringsordning (forordning (EU) 2017/746 om *in vitro*-diagnostisk medicinsk udstyr) gælder det, at hvis der er opstået en alvorlig hændelse under brugen af denne enhed eller som følge af dens brug, skal det rapporteres til producenten og til den nationale kompetente myndighed.
Alvorlige hændelser i andre lande skal rapporteres til producenten og, hvis det er relevant, til den nationale kompetente myndighed.
Producentens vigilance-kontakt: vigilance@ogt.com
En liste med vigilance-kontaktsteder for nationale kompetente myndigheder i EU kan findes på:
https://health.ec.europa.eu/medical-devices-sector/new-regulations/contacts_en

Særlige ydelseskarakteristika

Analytisk specificitet

Analytisk specificitet er defineret som procentdelen af signaler, som kun hybridiserer til det korrekte locus og ingen anden lokalitet. Der blev analyseret fire kromosomale loci i hver af tyve metafaseceller fra fem prøver, hvilket gav 400 data points. Lokationen for hver hybridiseret probe blev kortlagt, og antallet af FISH metafasekromosomsignaler, som hybridiseredes til det korrekte locus, blev registreret.

Den analytiske specificitet af hver probe i kittet blev beregnet som antallet af FISH-metafasekromosomsignaler, som hybridiseredes til det rette locus, delt med det samlede antal af hybridiserede FISH-metafasekromosomsignaler, og dette resultat blev multipliceret med 100, udtrykt som procentdel og givet med et konfidensinterval på 95 %.

Tabel 1. Analytisk specificitet for ATM Deletion Probe

Mål	Antal hybridiserede metafasekro-mosomer	Antal korrekt hybridise-rede loci	Analytisk specifici-tet	95 % konfidensinterval
11q22.3	200	200	100 %	98,12 %-100 %
11p11.11-11q11	200	200	100 %	98,12 %-100 %

Analytisk sensitivitet

Analytisk sensitivitet er procentdelen af de interfaseceller, der kan tælles med det forventede normale signalmønster. Der blev analyseret mindst 100 interfaseceller for hver af 25 fikserede cellesuspensioner fra knoglemarv og 25 fikserede cellesuspensioner fra perifert blod, hvilket resulterede i minimum 2.500 kerner i en score for hver prøvetype. Følsomhedsdata blev analyseret på grundlag af procentdelen af celler, der viste et normalt, forventet signalmønster, og blev udtrykt som en procentdel med et konfidensinterval på 95 %.

Tabel 2. Analytisk sensitivitet for ATM Deletion Probe

Prøvetype	Sensitivitetskriterier	Sensitivitetsresultater
Knoglemarv	>95 %	97,48 % (96,58 %-98,38 %)
Perifert blod	>95 %	96,88 % (95,60 %-98,16 %)

Karakterisering af normale cut-off-værdier

Normalt cut-off er defineret som procentdelen af celler, der udviser et falskt-positivt signalmønster, der fører til, at det hos en person ville blive betragtet som normalt og ikke svarende til en klinisk diagnose. Der blev analyseret mindst 100 interfaseceller for hver af 25 fikserede cellesuspensioner fra knoglemarv og 25 fikserede cellesuspensioner fra perifert blod, hvilket resulterede i minimum 2.500 kerner i en score for hver prøvetype.

Cut-off-værdien blev bestemt ved brug af β-inverse-funktionen (BETAINV) i MS Excel. Den blev beregnet som procentdelen af interfaseceller, der viste et falskt-positivt signalmønster ved brug af den øvre grænse af et en-sidet konfidensinterval på 95 % af den binominale fordeling i en normal patientprøve.

Tabel 3. Karakterisering af normale cut-off-værdier for ATM Deletion Probe

Prøvetype	Cut-off-resultater
Knoglemarv	9,77 %
Perifert blod	10,58 %

Laboratorier skal verificere cut-off-værdier ved at bruge deres egne data[7,8].

Præcision
Præcisionen af dette produkt er blevet målt i forhold til intra-dag-præcision (prøve-til-prøve) inter-dag-præcision (dag-til-dag) og enkelt-hospital inter-lot-præcision (lot-til-lot).

To prøver blev brugt til at vurdere præcisionen af dette produkt: en negativ knoglemarvsprøve og en konstrueret lav-positiv knoglemarvsprøve skabt til provokation af produktets etablerede cut-off.

Prøverne blev evalueret over 10 ikke-følgende dage for at etablere inter-dag- og intra-dag-præcision, og for at etablere lot-til-lot-præcision blev tre produktlots evalueret på tre replikater af de samme prøver. Resultaterne blev præsenteret som samlet overensstemmelse med den forudsagte negative klasse (for de negative prøver).

Tabel 4. Reproducerbarhed og præcision af ATM Deletion Probe

Variabel	Prøvetype	Overensstemmelse
Intra-dag (prøve-til-prøve) og inter-dag (dag-til-dag) reproducerbarhed	Knoglemarv negativ	100 %
	Knoglemarv lav-positiv	100 %
Lot-til-lot-reproducerbarhed	Knoglemarv negativ	100 %
	Knoglemarv lav-positiv	100 %

Klinisk ydeevne
For at sikre, at produktet detekterer de påtænkte rearrangementer, blev den kliniske ydeevne fastslået ved tre undersøgelser af repræsentative prøver fra den påtænkte population for produktet: materiale fra hæmatologisk-deriverede prøver fikseret i 3:1 methanol/eddikesyre. Prøvestørrelsen for undersøgelsen var 27 prøver med en målpopulation på 13 positive prøver og 14 negative prøver bestående af 11 negative knoglemarvsprøver, 3 negative perifere blodprøver, 10 positive knoglemarvsprøver og 3 positive perifere blodprøver. Proben identificerede korrekt status for alle prøver i alle instanser.

Resultatet af disse tests blev analyseret for at se klinisk følsomhed, klinisk specificitet og værdier for falsk-positiv-raten (FPR) af positive signaler ved brug af en endimensional fremgangsmåde.

Tabel 5. Klinisk ydeevne for ATM Deletion Probe

Variabel	Resultat
Klinisk sensitivitet (sand positiv rate, TPR [True Positive rate])	100,00 %
Klinisk specificitet (sand negativ rate, TNR [True Negative rate])	100,00 %
Falsk positiv rate (FPR, False Positive rate) = 1 – Specificitet	0,00 %

Sammenfatning af sikkerhed og ydeevne (SSP)
SSP'et skal gøres tilgængeligt for offentligheden via den europæiske database over medicinsk udstyr (Eudamed), hvor det knyttes til Basic UDI-DI'et.
Eudamed-URL: https://ec.europa.eu/tools/eudamed
Basic UDI-DI: 50558449LPH011J4

Hvis Eudamed ikke er fuldt funktionelt, skal SSP'et gøres tilgængeligt for offentligheden på anmodning ved at sende en e-mail til SSP@ogt.com.

Yderligere information
Kontakt Cytocell Technical Support Department, hvis du ønsker yderligere produktinformationer.
T: +44 (0)1223 294048
E: techsupport@cytocell.com
W: www.ogt.com

Referencer

1. Stankovic, *et al*. Blood. 2004;103(1):291-300.
2. Dohner, *et al*. N Eng J Med. 2000;343:1910-1916.
3. Zent, *et al*. Blood. 2010;115(21):4154-4155.
4. Rossi, *et al*. Blood. 2013;121(8):1403-1412.
5. Khanna, *et al*. Nature Genetics. 1998;20(4):398-400.
6. Arsham, MS., Barch, MJ. and Lawce HJ. (eds.) (2017) *The AGT Cytogenetics Laboratory Manual*. New Jersey: John Wiley & Sons Inc.
7. Mascarello JT, Hirsch B, Kearney HM, et al. Section E9 of the American College of Medical Genetics technical standards and guidelines: fluorescence in situ hybridization. Genet Med. 2011;13(7):667-675.
8. Wiktor AE, Dyke DLV, Stupca PJ, Ketterling RP, Thorland EC, Shearer BM, Fink SR, Stockero KJ, Majorowicz JR, Dewald GW. *Preclinical validation of fluorescence in situ hybridization assays for clinical practice*. Genetics in Medicine. 2006;8(1):16–23.

Symbolordliste

EN ISO 15223-1:2021 – "Medicinsk udstyr – symboler, der skal bruges sammen med oplysninger fra producenten – del 1: Generelle krav"
(© International Organization for Standardization)

Symbol	Titel	Referencenummer/-numre
	**da:** Producent	5.1.1
	**da:** Autoriseret repræsentant i Det Europæiske Fællesskab/EU	5.1.2
	**da:** Sidste anvendelsesdato	5.1.4
	**da:** Batch-kode	5.1.5
	**da:** Katalognummer	5.1.6
	**da:** Holdes væk fra sollys	5.3.2
	**da:** Temperaturgrænse	5.3.7
	**da:** Se brugsanvisningen	5.4.3
 ogt.com/IFU	**da:** Se den elektroniske udgave af brugsanvisningen	5.4.3
	**da:** Forsigtig	5.4.4
	**da:** Medicinsk udstyr til *in vitro*-diagnostik	5.5.1
	**da:** Indeholder tilstrækkeligt til <n> tests	5.5.5
	**da:** Unik enhedsidentifikator	5.7.10

EDMA-symboler til IVD-reagenser og -komponenter, revision fra oktober 2009

Symbol	Titel	Referencenummer/-numre
	**da:** Indhold (eller indeholder)	N/A

Patenter og varemærker
CytoCell er et registreret varemærke tilhørende Cytocell Limited.

Cytocell Limited
Oxford Gene Technology
418 Cambridge Science Park
Milton Road
CAMBRIDGE
CB4 0PZ
STORBRITANNIEN

T: +44 (0)1223 294048
E: probes@cytocell.com
W: www.ogt.com

Sysmex Europe SE
Deelböge 19 D
22297 Hamburg
TYSKLAND

W: www.sysmex-europe.com

IFU-versionshistorik
V001 2026-10-29: Ny IFU til forordning (EU) 2017/746